全球寡核苷酸类药物开发现状与趋势*

毛开云 陈大明 范月蕾 王跃 江洪波**

（中国科学院上海生命科学信息中心，上海，200031）

摘要：目的：从产品开发角度分析寡核苷酸类药物的发展现状和未来趋势。方法：检索科睿唯安（Clarivate Analytics）的 Cortellis 数据库的数据，利用定量分析法和对比分析法对检索结果进行分析。结果：目前已有 7 种寡核苷酸类药物上市，4 种寡核苷酸类药物处于预注册及 16 种处于临床III期，未来市场上的寡核苷酸类药物将呈现快速增长趋势。此外，寡核苷酸类药物的商业交易也越来越多，目前共发生包括药物开发及商业化许可、专利资产出售以及早期药物研发合作等 10 余起交易，其中药物开发及商业化许可是最主要的交易模式。结论：虽然寡核苷酸类药物市场尚处于起步阶段，但随着未来技术的不断发展改进，相信未来有更多的寡核苷酸类药物上市，为癌症及其他疾病的治疗提供新的契机。

关键词：寡核苷酸类药物；市场竞争；临床研发

Development Status and Trend Analysis of Oligonucleotide Therapies

MAO Kai-yun, CHEN Da-ming, FAN Yue-lei, WANG Yue, JIANG Hong-bo

(Shanghai Information Center for Life Sciences, Chinese Academy of Sciences，Shanghai, 200031,China)

【Abstract】**Objective**: To analyze the development status and trend of Oligonucleotide therapies in the sense of product manufacturing. **Methods:** Based on the Cortellis database of Clarivate Analytics, this paper analyzed the searching results with utilizing quantitative analysis and comparative analysis methods. **Results**: Currently, 7 Oligonucleotide therapies have been launched into markets, another 4 Oligonucleotide therapies are at registration phase and 16 at Phase III clinical trial. In addition, business deals related to Oligonucleotide therapies are increasing in recent years, including more than 12 deals so far, ranging from drug development, commercial license, and patent assets sales to drug R&D cooperation in early phase. As for China, several Oligonucleotide therapies are at clinical stage, and a bright prospect can be expected for Chinese Oligonucleotide therapeutic product markets. **Conclusion**: Although Oligonucleotide therapies market still at its preliminary stage, however, with the continuous development and improvement of future technology, it is believed that more Oligonucleotide therapies will be launched in the future, providing a new opportunity for the treatment of cancer and other diseases.

Key Words: Oligonucleotide Therapies ;Market Competition; Clinical R&D

寡核苷酸是一类 20 个左右碱基的短链核苷酸的总称，包括脱氧核糖核酸

* 由上海市软科学研究计划项目（17692110000）资助

**通讯作者，电子邮箱：hbjiang@sibs.ac.cn

DNA 或核糖核酸 RNA 内的核苷酸[1]。寡核苷酸可以很容易地和它们的互补链结合，所以常用来作为探针确定 DNA 或 RNA 的结构；而其作为候选药物应用的研究则始于大约 30 年前，包括反义寡核苷酸、三链 DNA、CpG 寡核苷酸、核酸适配体（Aptamer）、Decoy、核酶、siRNA、microRNA 等[2]。寡核苷酸可以抑制或替代某些基因的功能，因而具有药物开发价值，有些内源性寡核酸（如 microRNA）对疾病诊断、治疗和预后评估等有重要意义。目前医药工业界开展临床试验比较多的是反义寡核苷酸、siRNA 及核酸适配体。因此，本文将寡核苷酸类药物作为主要的研究对象，研究寡核苷酸类药物及市场发展现状，希望为我国相关产业的发展提供参考。

1. 研究方法

1.1 数据来源

采用科睿唯安（Clarivate Analytics，原汤森路透知识产权与科技事业部）的 Cortellis（原名 Thomson Reuters Pharma）数据库检索对象，检索时间是 2017 年 12 月 7 日，其中药物研发和药物交易分别从高级检索中"Drugs"和"Deals"两个入口检索。其中药物研发和药物交易检索均采用"技术（Technologies）"分类中"生物技术概念（Biotechnology concept）"，选择"核酸技术（Nucleic acid technology）"技术中"核苷酸技术（Nucleotide technology），在核苷酸子结构中找到"寡核苷酸（Oligonucleotide）"，并将其作为检索对象。

1.2 分析方法

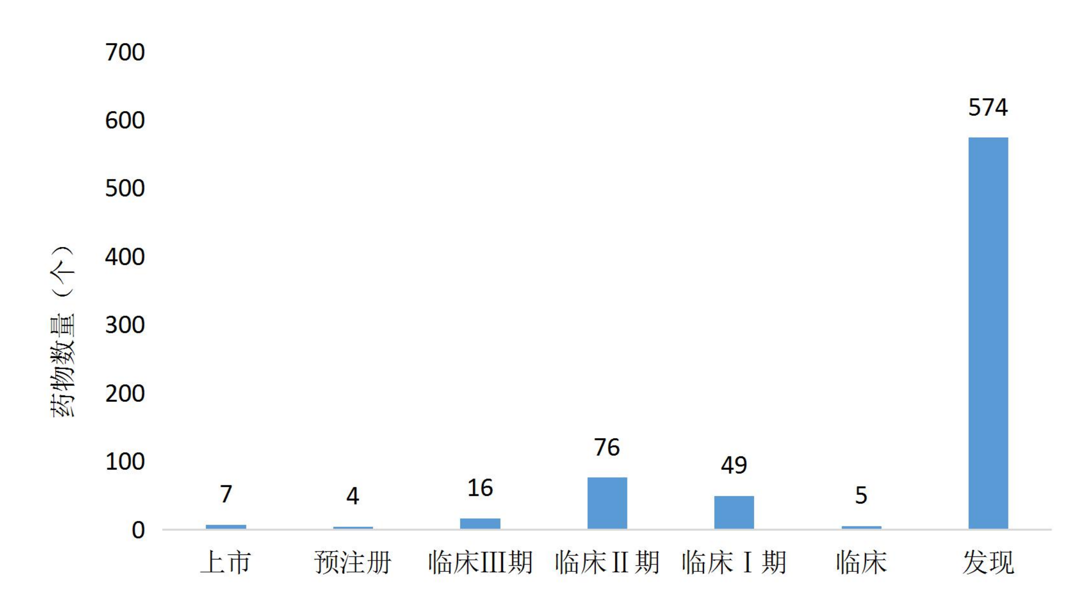
主要采用定量分析法和对比分析法。在定量分析法方面，将数量特征、数量关系与数量变化进行统计分析，以作为对比分析的基础；在对比分析法方面，通过实际数与基数的对比来提示实际数与基数之间的差异，借以了解分析对象目前所处的现状和趋势。

2. 结果

2.1 总体研发现状

从 Cortellis 的数据来看，全球至今共记录有 1590 个寡核苷酸类药物，除去处于暂停、终止和没有研发报道状态的药物外，目前处于有效研发阶段药物共计 731 个，其中绝大多数产品处于研发与临床阶段，处于研发阶段的产品占产品总量的 36.1%，处于临床阶段的产品占产品总量的 9.2%，可见寡核苷酸类药物研

发的热度升温。



注：（1）预注册：已提交该药物上市的申请，在等待批准的阶段；（2）发现：包括发现/探索及临床前的阶段，在动物体内的临床前药理学/毒理学评价；（3）临床：原始信息中已经提到临床试验，但未明确说是哪个阶段。

图 1 全球寡核苷酸类药物总体研发现状

Fig.1 the Global R&D Status of Oligonucleotide Therapies

2.2 重要产品研发进展

目前，共有 27 件产品处于临床 III 期、注册与上市阶段，这些产品都是或极大可能上市造福患者，这些产品中有 7 件产品处于上市阶段（表 1），4 件产品处于预注册阶段（表 2），16 件产品处于临床 III 期（表 3）。对这些产品上市的国家和地区进行分析后发现，发达国家是寡核苷酸类药物的优先上市国家，源于这些国家先进的科研技术、完善的药品审核流程及监管体制，印度、巴西和以色列等发展中国家也相继有寡核苷酸类药物进入注册阶段与临床 III 期。

2.2.1 已上市

(1) Mipomersen sodium/Kynamro

由 Ionis Pharmaceuticals 公司和 Kastle Therapeutics 公司合作开发的 Mipomersen Sodium（商品名：Kynamro）于 2013 年 1 月 29 日获美国食品药品管理局（FDA）批准，用于纯合子型家族性高胆固醇血症（HoFH）患者，作为降脂药物和饮食的辅助药物，以降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）、载脂蛋白

B（Apo B）、总胆固醇（TC）和非高密度脂蛋白胆固醇（非 HDL-C）[3]。Mipomersen Sodium 是一种以人类 apo B-100 信使核糖核酸为靶点的反义寡核苷酸，而 apo B-100 是 LDL 及其代谢前体极低密度脂蛋白的主要载脂蛋白。Mipomersen Sodium 为一种注射剂，每周给药 1 次，与降脂药物及饮食联合使用，以阻止脂肪微滴的分泌。一项共有 51 名 HoFH 患者参加的临床研究对 Mipomersen Sodium 的有效性和安全性进行了评价，结果显示，接受 Mipomersen Sodium 的受试者在治疗阶段的前 26 周，其 LDL—C 平均降低了 25%；最常见不良反应包括注射部位反应、流感样症状、恶心、头痛及肝酶水平升高。

(2) Nusinersen/Spinraza

由 Ionis Pharmaceuticals 公司和百健（Biogen）公司共同合作开发的 Nusinersen（商品名：Spinraza）分别于 2016 年 12 月 23 日获得美国 FDA 批准和 2017 年 6 月 1 日获得欧盟药品监管（EMA）批准上市，用于治疗儿童和成人脊髓性肌萎缩症（又称脊肌萎缩症，Spinal Muscular Atrophy，SMA），这也是 FDA 首次批准用于治疗该疾病的药物。Nusinersen 为一种反义寡核苷酸，用于治疗染色体 5q 突变导致的运动神经元存活基因（SMN）蛋白缺乏所致 SMA。SMA 转基因动物模型的体外分析和试验显示，Nusinersen 可增加 SMN2 mRNA 转录体所含的外显子 7 及产生完整 SMN 蛋白所含的外显子 7[4]。Nusinersen 剂型为注射剂，可直接注射到围绕脊髓的体液中，适用于各类 SMA 患者。Nusinersen 的有效性经临床试验得到验证，结果显示 40%的治疗组患者运动能力有改善，而对照组患者则无 1 例运动能力有改善。

(3) Eteplirsen/Exondys 51

由 Sarepta Therapeutics 公司研发 Eteplirsen（商品名：Exondys 51）于 2016 年 9 月 19 日获得美国 FDA 加速批准上市，用于治疗可跳跃外显子 51 的杜氏肌营养不良症（Duchenne Muscular Dystrophy, DMD）。Eteplirsen 采用了一种新颖的磷酰二胺吗啉代寡核苷酸和外显子跳跃技术，目的是修复 mRNA 的阅读框来部分纠正遗传缺陷。作为一种反义 RNA，Eteplirsen 通过与肌营养不良蛋白前体信使 RNA 外显子 51 结合，在信使 RNA 过程中去除可跳跃外显子 51 的基因突变患者的外显子 51，大约 13%的 DMD 症患者可能适合通过该机制靶向第 51 个外显子的治疗方案[5]。

(4) Defibrotide Sodium /Defitelio

由 Gentium 公司研发 Defibrotide Sodium（商品名：Defitelio）分别于 2013 年 10 月 22 日获得欧盟批准上市和 2016 年 3 月 30 获得美国 FDA 批准上市，用于治疗成人和儿童接受造血干细胞移植后发生的重度肝小静脉闭塞症（Hepatic Veno-Occlusive Disease，HVOD）（通常并发肾、肺功能异常），这是 FDA 批准的首种用于治疗重度肝小静脉闭塞症的药物[6]。Defibrotide Sodium 是一种具有抗血栓及促进纤溶作用的单链寡核苷酸混合物，最早由 Gentium 研发，后由 Jazz Pharma 公司在 2013 年以 10 亿美元收购意大利药企 Gentium 时一并收购。一项包括 528 名患者的临床实验表明，Defibrotide Sodium 治疗的肝静脉阻塞患者在血液干细胞移植（HSCT）100 天后的生存率为 38-45%，而仅接受支持性护理的患者，其生存率只有 21-31%。

(5) Rintatolimod/Rintamod

由 Hemispherx Biopharma 公司研发 Rintatolimod（商品名：Ampligen）于 2017 年 3 月 6 日获得阿根廷 Administracion Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Medica （ANMAT）授予的新药申请（NDA）批准，用于治疗重症肌痛性脑脊髓炎（Myalgic Encephalomyelitis, ME）/慢性疲劳综合征（Chronic Fatigue Syndrome, CFS）（ME/CFS）[7]，Rintatolimod 是一种 RNA 寡核苷酸，是全球获得批准用于治疗该适应症的首款药物。该药品由 Hemispherx 在拉丁美洲的商业合作伙伴 GP Pharm 进行营销，Hemispherx 和 GP Pharm 正在致力于扩大 rintatolimod 的批准范围到其他国家，但侧重点是拉丁美洲。

(6) Pegaptanib Sodium /Macugen

由 NeXstar 公司研发 Pegaptanib Sodium（商品名：Macugen）于 2004 年 12 月获美国 FDA 批准上市，用于治疗年龄相关性黄斑变性（Age-Related Macular Degeneration , AMD）的唯一抗 VEGF 适体。Pegaptanib Sodium 为一种化学合成的寡核苷酸序列，对血管内皮生长因子 VEGF 具有高度的亲和力，它能阻止血管生长，抑制新生血管形成，对任何大小和组成的脉络膜新生血管（Choroidal Neo Vascularisation，CNV）均有治疗作用，其钠盐用于治疗湿性年龄相关性黄斑变性[8]。Pegaptanib Sodium 最早由 NeXstar 公司研发，2000 年转让给 EyeTech，之后由 Pfizer 负责美国市场，2005 年销售额达到 1.85 亿美元，后来随着抗体类药物 Lucentis、Avastin 和 Eylea 上市，2006 年销售额降到 500 万美元，2008 年则

降到 120 万美元。

(7) Fomivirsen/Vitravene

由由 Ionis Pharmaceuticals 公司和诺华公司共同研发 Fomivirsen（商品名：Vitravene）分别于 1998 年获得美国 FDA 批准上市和 1999 年获得欧盟 EMA 批准上市。Fomivirsen 是 FDA 批准上市的第一个反义寡核苷酸类药物，由 21 个硫代脱氧核苷酸组成，核苷酸序列为 5'-GCGTTTGCTCTTCTTCTTGCG-3'，主要用于治疗艾滋病（AIDS）病人并发的巨细胞病毒（CMV）性视网膜炎，通过对人类巨细胞病毒（CMV） mRNA 的反义抑制发挥特异而强大的抗病毒作用，该药疗效维持久，给药次数少，不良反应轻[9]。上市初期，市场对于抗巨细胞病毒药物的需求甚为迫切，随后由于高活性抗逆转录病毒疗法的发展，巨细胞病毒病例数量急剧下降，于 2002 年及 2006 年在欧洲及美国分别退市。

2.2.2 预注册

(1) Patisiran

2017 年 9 月 Alnylam Pharmaceuticals 和赛诺菲旗下健赞公司宣布其 RNAi 在研新药 patisiran 在治疗多发神经病变性遗传性 ATTR 型淀粉样变的 3 期临床试验中，取得了极佳的结果[10]，Patisiran 利用身体的天然机制，降低引起 TTR 淀粉样变的 TTR 蛋白水平。它可以靶向和沉默特定信使 RNA，阻碍 TTR 蛋白生成。有助于清除周围组织的 TTR 淀粉样蛋白沉积，并恢复这些组织的功能。Alnylam 于 2017 年 11 月提交首个新药申请，并随后推出营销授权申请。从 2018 年上半年开始，Sanofi Genzyme 目前正准备向日本、巴西和其他国家提交 patisiran 的监管文件。在获得监管部门批准后，Alnylam 将在美国、加拿大和西欧商业化 patisiran，而 Sanofi Genzyme 将在世界其他地区商业化该药物。

(2) Volanesorsen

2016 年 12 月，由 Akcea Therapeutics 与 Ionis Pharmaceuticals 共同研发的新药 Volanesorsen 完成了III期临床试验，结果表明患者体内的甘油三酯水平显著降低[11]。Volanesorsen 旨在治疗两种代谢疾病：家族性乳糜微粒血症综合征（Familial Chylomicronemia Syndrome，FCS）与家族性部分脂肪营养不良（Familial Partial Lipodystrophy，FPL）。2017 年 8 月 Akcea Therapeutics 公司向美国 FDA 提交了 volanesorsen 的新药申请（NDA），用于治疗家族乳糜微粒综合征（FCS），预计

于 2018 年上市。

(3) Inotersen

2017 年周围神经系统学会（Peripheral Nerve Society）年上，Ionis Pharmaceuticals 公布用于治疗家族性淀粉样多发神经病变（Familial Amyloid Polyneuropathy, FAP）的在研新药 Inotersen 的 3 期临床试验最新试验数据[12]。Inotersen 是一种反义核苷酸药物，专门针对甲状腺素转运蛋白（Transthyretin，TTR）淀粉样变性，可以抑制所有 TTR 蛋白（包括突变型和野生型）的生成，该药已经在多种不同的 TTR 蛋白淀粉样变性引起的疾病患者上进行临床试验，并展示出了强劲且持久的对 TTR 蛋白表达的抑制功效。针对 FAP 适应症，Inotersen 已经获得美国 FDA 颁发的孤儿药和快速通道资格认定，以及欧洲 EMA 的孤儿药认定。2017 年 11 月 Ionis Pharmaceuticals 向美国 FDA 提交了 Inotersen 的新药申请，用于治疗 FAP，预计于 2018 年上市。

(4) Alicaforsen

Alicaforsen 是一种细胞间粘附分子 1（ICAM-1）的反义寡核苷酸，用于治疗慢性肠炎及结肠袋炎[13]。2017 年 5 月 Atlantic Healthcare 向美国 FDA 提交了 Alicaforsen 的新药申请（NDA），用于治疗憩室炎。

2.2.3 临床III期

除了已经上市和进入新药申请阶段的寡核苷酸类药物外，还有多个产品进入临床III期，如寡核苷酸类药物 QPI-1007 被用于治疗非动脉炎性前部缺血性视神经病变（NAION），同时具有治疗青光眼的潜力。苏州瑞博生物技术有限公司与其战略合作伙伴美国 Quark 制药公司（Quark Pharmaceuticals，Inc）开发的寡核苷酸类药物 QPI-1007 在中国的国际多中心临床试验正式获得国家食品药品监督管理局（CFDA）批准，本次批准的是针对 NAION 的国际多中心 II/III 期关键研究，此前 QPI-1007 已被美国 FDA 认定为孤儿药。QPI-1007 是获 CFDA 批准中国临床试验的第一例寡核苷酸类药物。该药物在中国以及亚洲区域（除少数特定国家外）的开发和市场权益由注册于昆山小核酸基地的昆山瑞博夸克医药科技有限公司承担和持有。

其他还有 QPI-1002，Cobitolimod/Kappaproct，Inclisiran/ALN-PCSsc 等（表 3），Inclisiran 是由美国专注核酸干扰药物研发的 Alnylam Pharmaceuticals 研制的、

采用一种多糖基团修饰并具有肝细胞靶向的小干扰核酸（siRNA）药物。Belagenpumatucel-L 由 NovaRx 公司研发，是一种经过基因改造转染了包含免疫抑制因子转化生长因子-β2（TGF-β2）反义转基因质粒的同型异体疫苗，可阻断TGF-β2 的免疫抑制作用，阻止肿瘤细胞逃逸免疫监视。Tivanisiran 由 Sylentis 研发，是一种化学合成的辣椒素受体（TRPV1）的小干扰 RNA（siRNA）抑制剂，用于治疗眼痛。Aganirsen 是 DNA 翻译寡核苷酸，可抑制胰岛素受体底物 1（IRS-1），被研究用于治疗眼部的新生血管。

表 1 全球寡核苷酸类药物研发现状（最高研发状态：上市）

Table 3 the Global R&D Status of Oligonucleotide Therapies（Highest Status: Launched）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
Nusinersen/ Spinraza	—	Ionis Pharmaceuticals Inc	Biogen Inc	脊髓性肌萎缩	上市	美国	2016 年 12 月
				脊髓性肌萎缩	上市	北欧	2017 年 6 月
				脊髓性肌萎缩	上市	日本	2017 年 8 月
				脊髓性肌萎缩	上市	德国	2017 年 6 月
				脊髓性肌萎缩	上市	欧洲	2017 年 6 月
				脊髓性肌萎缩	注册	瑞士	2017 年 11 月
				脊髓性肌萎缩	注册	加拿大	2017 年 6 月
				脊髓性肌萎缩	注册	巴西	2017 年 8 月
				脊髓性肌萎缩	注册	澳大利亚	2017 年 11 月
				脊髓性肌萎缩	预注册	韩国	2017 年 7 月
				脊髓性肌萎缩	预注册	以色列	2017 年 7 月
				脊髓性肌萎缩	预注册	阿根廷	2017 年 7 月
				脊髓性肌萎缩	临床III期	台湾	2016 年 8 月
				脊髓性肌萎缩	临床III期	香港	2016 年 8 月
Apolipoprotein B inhibitor/ Mipomersen sodium/Kynamro	ApoB 基因抑制剂；载脂蛋白 B100 拮抗剂	Ionis Pharmaceuticals Inc	Kastle Therapeutics	家族性高胆固醇血症	上市	美国	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	上市	阿根廷	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	上市	墨西哥	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	上市	韩国	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	注册	秘鲁	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	临床III期	南非	2016 年 5 月

				高胆固醇血症	临床III期	南非	2016 年 5 月
				高胆固醇血症	临床III期	英国	2016 年 5 月
				高胆固醇血症	临床III期	巴西	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	临床III期	新加坡	2016 年 5 月
				高胆固醇血症	临床III期	新加坡	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	临床III期	巴西	2016 年 5 月
				高胆固醇血症	临床III期	美国	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	临床III期	加拿大	2016 年 5 月
				家族性高胆固醇血症	临床III期	台湾	2016 年 5 月
				高胆固醇血症	临床III期	加拿大	2016 年 5 月
				高胆固醇血症	临床III期	台湾	2016 年 5 月
Eteplirsen/ Exondys 51	抗肌萎缩蛋白刺激剂	Sarepta Therapeutics Inc	Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	上市	美国	2016 年 9 月
			Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	预注册	欧洲	2016 年 11 月
Defibrotide/ Defitelio	—	Gentium SpA	Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	德国	2014 年 3 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	奥地利	2014 年 3 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	欧洲	2014 年 3 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	意大利	2014 年 4 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	英国	2014 年 5 月
			Swedish Orphan Biovitrum AB	静脉闭塞性疾病	上市	欧洲	2014 年 11 月
			Swedish Orphan Biovitrum AB	静脉闭塞性疾病	上市	北欧	2014 年 11 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	法国	2016 年 2 月

			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	美国	2016 年 4 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	上市	加拿大	2017 年 8 月
			Gentium SpA	静脉闭塞性疾病	注册	以色列	2015 年 5 月
			Handok Inc	静脉闭塞性疾病	注册	韩国	2016 年 2 月
			Gentium SpA	移植物抗宿主病	临床III期	欧洲	2012 年 2 月
Rintatolimod/ Rintamod	2,5-寡腺苷酸合成酶的刺激剂；I 型干扰素受体激动剂刺激剂；核糖核酸酶；Toll 样受体 3 拮抗剂	Hemispherx Biopharma Inc	Hemispherx Biopharma Inc	慢性疲劳综合征	上市	阿根廷	2017 年 3 月
			Hemispherx Biopharma Inc	慢性疲劳综合征	临床III期	美国	1992 年 12 月
Pegaptanib/ Macugen	VEGF 受体拮抗剂	NeXstar Pharmaceuticals Inc	Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	加拿大	2005 年 9 月
			Valeant Pharmaceuticals International Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	美国	2012 年 4 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	希腊	
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	日本	2008 年 10 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	斯洛伐克	
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	西班牙	
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	葡萄牙	2008 年 3 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	丹麦	
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	EU	2006 年 5 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	捷克	
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	上市	法国	2008 年 8 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	阿根廷	2006 年 2 月

			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	巴西	2005 年 5 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	菲律宾	2006 年 2 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	拉脱维亚	2007 年 11 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	秘鲁	2006 年 2 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	巴基斯坦	2006 年 2 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	德国	2006 年 12 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	克罗地亚	2007 年 4 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	注册	比利时	2007 年 11 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	预注册	瑞士	2005 年 5 月
			Pfizer Inc	湿性年龄相关性黄斑变性	预注册	澳大利亚	2005 年 1 月
Fomivirsen/ Vitravene		Ionis Pharmaceuticals Inc	CIBA Vision Corp	巨细胞病毒性视网膜炎	上市	瑞士	2000 年 4 月
			CIBA Vision Corp	巨细胞病毒性视网膜炎	上市	巴西	2000 年 4 月

表 2 全球寡核苷酸类药物研发现状（最高研发状态：预注册）

Table 4 the Global R&D Status of Oligonucleotide Therapies（Highest Status: Pre-Registration）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
Patisiran	淀粉样蛋白沉积抑制剂；TTR 基因抑制剂	Alnylam Pharmaceuticals Inc	Alnylam Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	预注册	美国	2017 年 11 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	临床III期	台湾	2014 年 10 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	临床III期	欧洲	2014 年 10 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	临床III期	韩国	2014 年 10 月
			Sanofi Genzyme	家族性淀粉样变性神经病	临床III期	日本	2015 年 3 月

			Alnylam Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	临床 II 期	巴西	2012 年 6 月
volanesorsen	载脂蛋白 C3 受体拮抗剂	Ionis Pharmaceuticals Inc	Akcea Therapeutics Inc	Ⅰ型高脂蛋白血症	预注册	欧洲	2017 年 7 月
			Akcea Therapeutics Inc	Ⅰ型高脂蛋白血症	预注册	美国	2017 年 8 月
			Akcea Therapeutics Inc	Ⅰ型高脂蛋白血症	预注册	加拿大	2017 年 9 月
			Akcea Therapeutics Inc	高脂蛋白血症	临床III期	美国	2015 年 1 月
			Akcea Therapeutics Inc	高脂蛋白血症	临床III期	加拿大	2015 年 6 月
			Akcea Therapeutics Inc	脂肪代谢障碍	临床III期	加拿大	2015 年 10 月
			Akcea Therapeutics Inc	脂肪代谢障碍	临床III期	美国	2015 年 10 月
Inotersen	淀粉样蛋白沉积抑制剂；TTR 基因抑制剂；转甲状腺素蛋白抑制剂	Ionis Pharmaceuticals Inc	Ionis Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	预注册	EU	2017 年 11 月
			Ionis Pharmaceuticals Inc	家族性淀粉样变性神经病	预注册	美国	2017 年 11 月
Alicaforsen	ICAM-1 基因抑制剂	Ionis Pharmaceuticals Inc	Atlantic Healthcare plc	憩室炎	预注册	美国	2017 年 5 月
			Atlantic Healthcare plc	憩室炎	临床III期	欧洲	2007 年 12 月
			Atlantic Healthcare plc	溃疡性结肠炎	临床III期	英国	2007 年 12 月
			Atlantic Healthcare plc	憩室炎	临床III期	加拿大	2016 年 2 月
			Atlantic Healthcare plc	憩室炎	临床III期	以色列	2016 年 2 月

表 3 全球寡核苷酸类药物研发现状（最高研发状态：临床III期）

Table 5 the Global R&D Status of Oligonucleotide Therapies（Highest Status: Phase III Clinical Trail）

药物名称/商品名	靶点	原研公司	目前研发状态				
			在研公司	适应症	状态	国家/地区	时间
QPI-1007/cosdosi	CASP2 基因抑制	Quark	Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	美国	2015 年 10 月

ran	剂	Pharmaceuticals Inc	Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	欧洲	2016 年 3 月
			Biocon Ltd	眼外伤	临床III期	印度	2016 年 3 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	印度	2016 年 3 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	以色列	2016 年 3 月
			Kunshan RiboQuark Pharmaceutical Technology Co Ltd	眼外伤	临床III期	中国	2017 年 8 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	中国	2017 年 11 月
			PYRAMID Laboratories, Inc	眼外伤	临床III期	中国	2017 年 11 月
			Fountain Medical Development	眼外伤	临床III期	中国	2017 年 11 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	澳大利亚	2017 年 11 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	眼外伤	临床III期	新加坡	2017 年 11 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	青光眼	临床 II 期	美国	2013 年 12 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	青光眼	临床 II 期	新加坡	2014 年 6 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	青光眼	临床 II 期	越南	2014 年 6 月
QPI-1002	TP53 基因抑制剂	Quark Pharmaceuticals Inc	Quark Pharmaceuticals Inc	肾移植排斥反应	临床III期	美国	2015 年 12 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾移植排斥反应	临床III期	欧洲	2015 年 12 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾移植排斥反应	临床III期	加拿大	2015 年 12 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾移植排斥反应	临床III期	南美	2015 年 12 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾移植排斥反应	临床III期	澳大利亚	2015 年 12 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾损伤	临床 II 期	美国	2008 年 10 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾损伤	临床 II 期	德国	2017 年 6 月
			Quark Pharmaceuticals Inc	肾损伤	临床 II 期	加拿大	2017 年 6 月
Cobitolimod/Kappaproct	核因子-κB 抑制剂；TLR9 激动剂	Karolinska Institutet	InDex Pharmaceuticals AB	溃疡性结肠炎	临床III期	欧洲	2011 年 12 月
Inclisiran/ALN-P	PCSK9 基因抑制	Alnylam	The Medicines Company	高胆固醇血症	临床III期	南非	2017 年 11 月

CSsc	剂	Pharmaceuticals Inc	The Medicines Company	高胆固醇血症	临床III期	欧洲	2017 年 11 月
			The Medicines Company	高胆固醇血症	临床 II 期	美国	2016 年 1 月
			The Medicines Company	家族性高胆固醇血症	临床 II 期	欧洲	2016 年 12 月
			The Medicines Company	家族性高胆固醇血症	临床 II 期	美国	2016 年 12 月
Casimersen/SRP-4045	抗肌萎缩蛋白刺激剂	Sarepta Therapeutics Inc	Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	临床III期	美国	2016 年 8 月
			Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	临床III期	欧洲	2016 年 8 月
Golodirsen/SRP-4053	抗肌萎缩蛋白刺激剂	Sarepta Therapeutics Inc	Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	临床III期	美国	2016 年 8 月
			Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	临床III期	欧洲	2016 年 8 月
			Sarepta Therapeutics Inc	杜兴氏肌营养不良症	临床III期	加拿大	2016 年 8 月
Imetelstat	端粒酶抑制剂	Geron Corp	Janssen Biotech Inc	骨髓增生异常综合征	临床III期	欧洲	2015 年 12 月
			Geron Corp	骨髓增生异常综合征	临床III期	欧洲	2015 年 12 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓增生异常综合征	临床III期	美国	2015 年 12 月
			Geron Corp	骨髓增生异常综合征	临床III期	美国	2015 年 12 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓增生异常综合征	临床III期	韩国	2016 年 3 月
			Geron Corp	骨髓纤维化	临床 II 期	美国	2012 年 11 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓纤维化	临床 II 期	美国	2014 年 11 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓纤维化	临床 II 期	加拿大	2015 年 6 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓纤维化	临床 II 期	台湾	2015 年 6 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓纤维化	临床 II 期	以色列	2015 年 6 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓纤维化	临床 II 期	韩国	2015 年 6 月
			Janssen Biotech Inc	骨髓纤维化	临床 II 期	欧洲	2015 年 6 月
Givosiran	5 氨基酮戊酸合成酶 1 抑制剂	Alnylam Pharmaceuticals Inc	Alnylam Pharmaceuticals Inc	急性间歇性卟啉病	临床III期	美国	2016 年 11 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	急性间歇性卟啉病	临床 II 期	瑞典	2016 年 10 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	急性间歇性卟啉病	临床 II 期	英国	2016 年 10 月
Fitusiran	Antithrombin III	Alnylam	Alnylam Pharmaceuticals Inc	因子Ⅷ缺乏症	临床III期	美国	2017 年 7 月

	抑制剂	Pharmaceuticals Inc	Sanofi Genzyme	因子Ⅸ缺乏	临床III期	美国	2017 年 7 月
			Sanofi Genzyme	因子Ⅷ缺乏症	临床III期	美国	2017 年 7 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	因子Ⅸ缺乏	临床III期	美国	2017 年 7 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	血友病	临床 II 期	欧洲	2015 年 9 月
			Alnylam Pharmaceuticals Inc	出血	临床 II 期	欧洲	2015 年 9 月
			Sanofi Genzyme	出血	临床 II 期	欧洲	2015 年 10 月
			Sanofi Genzyme	血友病	临床 II 期	欧洲	2015 年 10 月
Lefitolimod	TLR9 激动剂	Mologen Ag	Mologen Ag	转移性结直肠癌	临床III期	欧洲	2010 年 6 月
			Mologen Ag	小细胞肺癌	临床 II 期	比利时	2014 年 3 月
			Mologen Ag	小细胞肺癌	临床 II 期	西班牙	2014 年 10 月
			Mologen Ag	小细胞肺癌	临床 II 期	德国	2014 年 10 月
			Mologen Ag	小细胞肺癌	临床 II 期	奥地利	2014 年 10 月
			Mologen Ag	HIV 感染	临床 II 期	丹麦	2015 年 4 月
STNM-01	CHST15 基因抑制剂	Stelic Institute & Co	Stelic Institute & Co	胰腺肿瘤	临床III期	日本	2016 年 8 月
			Stelic Institute & Co	克罗恩病	临床III期	日本	2016 年 8 月
			Stelic Institute & Co	溃疡性结肠炎	临床 II 期	日本	2017 年 2 月
			Stelic Institute & Co	溃疡性结肠炎	临床 II 期	德国	2013 年 6 月
Nexagon	GJA1 基因抑制剂	CoDa Therapeutics Inc （NZ）	OcuNexus Therapeutics Inc	角膜损伤	临床III期	美国	2017 年 6 月
Belagenpumatucel-L	—	Sidney Kimmel Cancer Center	Activate Immunotherapy	非小细胞肺癌	临床III期	加拿大	2008 年 8 月
			Activate Immunotherapy	非小细胞肺癌	临床III期	印度	2008 年 8 月
			Activate Immunotherapy	非小细胞肺癌	临床III期	欧洲	2008 年 8 月
			Activate Immunotherapy	非小细胞肺癌	临床III期	北美	2008 年 8 月
Tivanisiran/SYL1001	TRPV1 基因抑制剂	Sylentis SAU	Sylentis SAU	干眼症	临床III期	西班牙	2017 年 5 月
			Sylentis SAU	眼痛	临床 II 期	西班牙	2012 年 11 月

			Sylentis SAU	眼痛	临床 II 期	爱沙尼亚	2016 年 2 月
Aganirsen/GS-101	IRS1 基因抑制剂	Gene Signal SAS	Gene Signal SAS	角膜移植排斥反应	临床III期	瑞士	2008 年 11 月
			Gene Signal SAS	角膜移植排斥反应	临床III期	德国	2008 年 11 月
			Gene Signal SAS	角膜移植排斥反应	临床III期	法国	2008 年 11 月
NF-kB Decoy Oligonucleotide/AMG-0101	核因子-κb 抑制剂	AnGes MG Inc	Shionogi & Co Ltd	特应性皮炎	临床III期	日本	2014 年 8 月
			AnGes MG Inc	特应性皮炎	临床III期	日本	2014 年 8 月

2.3 产品交易现状

目前寡核苷酸类药物研发领域的交易类型主要有三种，包括药物开发及商业化许可、专利资产出售以及早期药物研发合作，这几种交易类型中，药物开发及商业化许可是最主要的寡核苷酸类药物领域的交易形式（占到所有交易的 50%）（表 4）。详细如下：

(1) Ionis 和诺华达成 16 亿美元协议，开发两款降血脂 RNA 药物

2017 年 1 月 5 日，诺华与 Ionis 旗下 Akcea 签订总值为 16 亿美元的合作项目，包括 2.25 亿近期支付款项，共同开发其降低血脂 RNA 药物 AKCEA-APO（a）-LRx 和 AKCEA-APOCIII-LRx。Akcea 将获得 7500 万美元首付和一亿美元股票收购。但 2017 年 2 月 16 日，Ionis 公司宣布，公司及其全资子公司 Akcea 将终止与诺华在全球范围内开发和商业化 AKCEA-APO（a）-LRx 和 AKCEA-APOCIII-LRx 的独家合作协议。

(2) Alnylam 与 Vir 达成 10 亿美元协议，开发新型 RNAi 疗法

2017 年 10 月 18 日，RNAi 疗法开发领域的领军企业 Alnylam 与美国加州 Vir 生物技术公司签署了一份价值 10 亿美元的协议，开发和营销 RNAi 疗法 ALN-HBV-02 用于乙型肝炎病毒感染治疗。双方将推进 Alnylam 公司的乙型肝炎病毒项目，同时将合作开发多达 4 个额外的 RNAi 疗法治疗其他感染性疾病。

(3) Sosei 收购 MiNA 25.6%的股份，开发 saRNA 技术

2017 年 5 月 2 日，日本制药公司 SoseiS 收购了 MiNA Therapeutics 公司 25.6%的股份，并以 4500 万美元现金获得该公司的独家选择权。目前，MiNA 把小激活 RNA（saRNA）技术在肝癌进行 I/IIa 期试验，如果试验成功，根据协议，Sosei 将完成 1.8 亿现金外加 3.09 亿里程碑，总额 5.34 亿美元的交易。

(4) Boehringer 与 MiNA 达成 3.5 亿美元协议，开发非酒精性脂肪肝 RNA 疗法

2017 年 11 月 8 日，勃林格殷格翰公司和 MiNA Therapeutics 公司两家公司签署了一项合作和许可协议，总金额 3.55 亿美元，主要基于 MiNA 的小激活 RNA（saRNA）疗法平台，开发治疗肝纤维化和非酒精性脂肪性肝炎的 RNA 疗法。

(5) IONS 与 Dynacure 签署 2.1 亿美元协议，开发反义靶向药物 Dyn101

2017 年 11 月 9 日，Dynacure 和 IONS 签署总金额达 2.1 亿美元的协议，开发用于治疗肌病的反义靶向药物 IONSDNM2-2.5Rx （Dyn101）。其中 IONS 以

Dynacure 股权的形式获得 500 万美元许可费用，现在 Dynacure 将承担项目所有开发和商业化的责任。

(6) Dicerna 与勃林格殷格翰达成 2 亿美元协议，开发治疗慢性肝病的新型 RNAi 疗法

2017 年 11 月 27 日，Dicerna Pharmaceuticals 与勃林格殷格翰达成研究协作和许可协议，共同开发用于治疗慢性肝病的新型 RNAi 疗法，其中将首先关注非酒精性脂肪性肝炎（NASH）的治疗。根据协议，Dicerna 将获得高达 2.01 亿美元的前期费用、开发及商业里程碑费等。Dicerna 也将有资格从全球净销售额中获得高达两位数的特许权使用费。

(7) IPharma 斥资 1.23 亿美元买下 lefitolimod 免疫疗法的中国专利权

2017 年 8 月 25 日，由孵化器健桥资本（I-Bridge Capital）与以色列生物医药公司 BioLineRx 成立的合资企业 iPharma 与德国生物科技公司 Mologen 签署协议，购买 Mologen 主打产品 lefitolimod 免疫疗法的中国专利权，加上专利提成，该交易价值高达 1.23 亿美元。目前该药处于治疗结直肠癌的 II 期和治疗肺癌的 III 期临床试验。

(8) Alexion 以 8.25 亿美元购买 Arbutus LNP 药物传送及制剂技术

2017 年 3 月 15 日，Alexion 以 8.25 亿美元购买 Arbutus LNP 药物传送及制剂技术，开发用于治疗罕见疾病的单信使 RNA 候选产品。根据协议，Alexion 将支付 750 万美元的预付款，并支付高达 7500 万美元的开发，监管和商业里程碑，以及个位数的特许权使用费。

(9) Sarepta 以 6000 万美元与 BioMarin 达成杜氏肌营养不良产品的专利独占许可权

2017 年 7 月 17 日，Sarepta 以 6000 万美元与 BioMarin 达成杜氏肌营养不良产品 EXONDYS-51 及所有外显子跳跃产品（casimersen, golodirsen）的专利独占许可权。

(10)阿斯利康与 Ethris 合作开发新 RNA 疗法

2017 年 8 月 21 日，阿斯利康与德国 Ethris 公司达成 2939 万美元的协议，共同开发针对呼吸系统的新的稳定且非免疫原性修饰的 RNA 疗法。Ethris 将其 SNIM RNA 技术应用于开发哮喘、慢性阻塞性肺疾病和特发性肺纤维化药物。

表 4 2017 年寡核苷酸类药物商业化交易 TOP10（例举）

Table 7 2017 Commercial Transactions of Oligonucleotide Therapies TOP10（Examples）

序号	转让人	合伙人	交易类型	交易覆盖领域	交易不覆盖领域	根据合同当前的预计值（USD M）	根据合同实际已支付的金额（USD M）	适应症	药物	药物最高研发状态（交易时）	药物最高研发状态（目前）	交易开始时间
1	Ionis Pharmaceuticals Inc	Novartis AG	药物—开发/商业化许可	全球	—	1655.0	175.0	心血管疾病	AKCEA-APO（a）-LRx; AKCEA-APOCIII-LRx	临床 II 期	临床 II 期	2017/1/5
2	Alnylam Pharmaceuticals Inc	Vir Biotechnology Inc	药物—开发/商业化许可	—	—	1000.0	未明确	乙型肝炎病毒感染	ALN-HBV-02	发现	发现	2017/10/18
3	MiNA Therapeutics Ltd	Sosei Group Corp	公司—并购（部分）	—	—	534.0	未明确	肝癌	MTL-501	临床 I 期	临床 II 期	2017/5/2
4	MiNA Therapeutics Ltd	Boehringer Ingelheim Corp	药物—开发/商业化许可	—	—	355.7	未明确	肝纤维化；非酒精性脂肪性肝炎	saRNA therapeutics, MiNA Therapeutics	发现	发现	2017/11/8
5	Ionis Pharmaceuticals Inc	Dynacure	药物—开发/商业化许可	—	—	210.0	5.0	肌病；罕见病	Dyn-101	发现	发现	2017/11/9
6	Dicerna Pharmaceuticals Inc	Boehringer Ingelheim Corp	药物—发现/设计	—	—	201.0	10.0	肝病；非酒精性脂肪性肝炎	RNAi therapeutics	发现	发现	2017/10/27

7	Mologen Ag	iPharma Ltd	药物—开发/商业化许可	中国大陆；中国香港；中国澳门；新加坡；中国台湾	—	123.9	未明确	癌症	lefitolimod	临床III期	临床III期	2017/8/25
8	Arbutus Biopharma Corp	Alexion Pharmaceuticals Inc	技术—药物传送及制剂技术许可	—	—	82.5	7.5	未明确	mRNA therapy	发现	终止	2017/3/15
9	BioMarin Pharmaceutical Inc	Sarepta Therapeutics Inc	专利-独占许可	全球	—	60.0	15.0	杜氏肌营养不良	SRP-4045; eteplirsen; golodirsen	上市	上市	2017/7/17
10	Ethris GmbH	AstraZeneca plc	药物-早期研究/开发	全球	—	29.39	未明确	哮喘；慢性阻塞性肺疾病；特发性肺纤维化；呼吸系统疾病	SNIM-RNA therapeutics	发现	发现	2017/8/21

3. 总结与展望

近年随着对寡核苷酸类药物研发的深入，寡核苷酸类药物在基因疾病、肿瘤等人类束手无策的疾病治疗方面显出了极大的应用前景。但目前寡核苷酸类药物的治疗途径尚不成熟，仍有许多问题亟待克服。其中 siRNA 作为药物的障碍主要在于体内干扰素反应、体内不稳定状态、靶向性和脱靶效应、递药系统、给药方式以及安全性等。故而大部分小 RNA 基因药物的研究仍停留在早期开发阶段即临床前研究阶段。

经过二十多年研究努力，2016 年 FDA 先后批准了 Eteplirsen 和 Nusinersen 两个寡核苷酸类药物，相信未来有更多的寡核苷酸类药物上市。随着未来技术的不断发展改进、国家政策与资金长期稳定支持以及研究者的不断努力，相信以反义核酸、小干扰 RNA 为代表寡核苷酸类药物必将为癌症等疾病的治疗提供新的契机，必将在医药产业掀起一股新的浪潮，成为以基因表达调控为导向的第三代医药产业革命中不可或缺的中坚力量。

参考文献

[1] Stein C A, Castanotto D. FDA-Approved Oligonucleotide Therapies in 2017. Molecular Therapy. 2017,25(5):1069-1075.

[2] Fei J. The Development Technology of Small Nucleic Acid Drug. Beijing: Military Medical Science Press, 2011. 1-5.

[3] Geary R S, Baker B F, Crooke S T. Clinical and Preclinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mipomersen (Kynamro((R))): A Second-Generation Antisense Oligonucleotide Inhibitor of Apolipoprotein B. Clinical Pharmacokinetics, 2015, 54(2): 133-146.

[4] Bishop K M, Montes J, Finkel R S. Motor Milestone Assessment Of Infants With Spinal Muscular Atrophy Using The Hammersmith Infant Neurological Exam-Part 2: Experience From A Nusinersen Clinical Study. Muscle & Nerve. 2018, 57(1): 142-146.

[5] Macaulay R, Evans J. The Fda Approval Of Eteplirsen - Necessary Flexibility Or A Worrying Precedent? Value In Health, 2017, 20(9): A728-A728.

[6] Stein C Y, Castanotto D, Krishnan A. Defibrotide (Defitelio): A New Addition to the

Stockpile of Food and Drug Administration-approved Oligonucleotide Drugs. Molecular Therapy-Nucleic Acids, 2016, (5): e346

[7] Mitchell W M.Efficacy of rintatolimod in the treatment of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME). Expert Review Of Clinical Pharmacology, 2016, 9(6): 755-770.

[8] Earnshaw S R, Javitt J C, Zlateva G P. Cost-effectiveness model for age-related macular degeneration: Comparing early and late Macugen treatment. Value In Health, 2005, 8(6): A177-A177.

[9] Bejanian M, Lieberman R M, Goldstein D A.A pharmacokinetic study of intravitreal fomivirsen (Vitravene (TM)) in patients with CMVR.Investigative Ophthalmology & Visual Science.1999, 40(4): S874-S874

[10] Adams D, Suhr O B, Dyck P J et al. Trial design and rationale for APOLLO, a Phase 3, placebo-controlled study of patisiran in patients with hereditary ATTR amyloidosis with polyneuropathy.Bmc Neurology,2017,17: 181

[11] Gouni-Berthold I, Alexander V, Digenio A, et al.Apolipoprotein C-Iii Inhibition With Volanesorsen In Patients With Hypertriglyceridemia (Compass): A Randomized, Double-Blind, Pbo-Controlled Trial. Clinical Cardiology, 2017, 40(1): 13-14.

[12] Wang A K, Coehlo T, Waddington-Cruz M et al. Safety and Efficacy of Inotersen in Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis with Polyneuropathy (NEURO-TTR). 142nd Annual Meeting of the American-Neurological-Association (ANA). San Diego, CA . OCT 15-17, 2017.

[13] Jairath V, Khanna R, Feagan, Brian G. Alicaforsen for the treatment of inflammatory bowel disease.EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS. 2017, 26(8): 991-997.